

特集：新しい時代の医療を拓くー診断と治療法の最前線ー

ここまでわかるアルツハイマー病の画像診断

音 見 暢 一

徳島大学病院放射線部

(令和元年10月15日受付) (令和元年10月25日受理)

2019年現在いわゆるベビーブーム世代が高齢者（65歳以上）となっており、2025年には日本における高齢者人口は3,677万人に達すると予測されている¹⁾。加齢は認知症の最大の危険因子であり、高齢者の増加はすなわち認知症の患者数の増加を意味する。

2012年時点の調査では高齢者認知症の有病率は15%（462万人）であり²⁾、急増する認知症が与える社会経済的な影響は非常に大きく、今後ますます超高齢化社会になっていく日本では認知症対策は最も重要な課題の一つである。

認知症の原因となる疾患は多数あるが、代表的な疾患としては全年齢層で多い順にアルツハイマー病、アルツハイマー病と血管性認知症の混合型、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症がある³⁾。アルツハイマー病は混合型を含むと認知症の半数以上を占める。本稿ではアルツハイマー病を中心に認知症検査としての各種の画像診断の現状について述べる。

アルツハイマー病

認知症の原因となる疾患は多数あるが、アルツハイマー病はその代表的な疾患であり、65歳以上では認知症の約67.6%を占める²⁾。

認知機能障害の特徴としては、近時記憶障害で発症し、遠隔記憶が比較的保たれるということである。これは海馬、海馬傍回を含む側頭葉内側の障害を反映するとされる。近時記憶障害とは、数分から数日程度前の記憶の障害である。遠隔記憶とは数ヵ月から数十年前の記憶である。近時記憶障害の他に、進行すると、見当識障害、遂行機能障害、視空間認知障害、言語障害などが加わる。変性が側頭葉や頭頂葉へと進展すると、健忘失語、語性錯誤、計算障害、視空間失認などの症状が出現する⁴⁾。

アルツハイマー病を含む認知症の診断において画像診断の重要性は増しており、各種認知症疾患の診断基準やガイドラインに画像上の診断基準が明示されるようになってきている。米国国立老化研究所〈National Institute on Aging (NIA)〉とアルツハイマー協会〈Alzheimer's Association (AA)〉による認知症とアルツハイマー型認知症の診断基準（NIA-AA）には、アルツハイマー病病理が存在するほぼ確実なアルツハイマー型認知症として、脳アミロイド β 蓄積のバイオマーカーであるアミロイド陽電子放出断層撮影〈positron emission tomography (PET)〉陽性と、2次性神経変性や障害のバイオマーカーとして磁気共鳴画像〈magnetic resonance imaging (MRI)〉の統計画像処理での側頭・頭頂葉の萎縮が記載されている^{4,5)}。また、アルツハイマー病先端研究診断基準〈International working group (IWG)-2〉には、アルツハイマー病病理の存在としてアミロイドPET陽性と記載されている^{4,6)}。

MRI

認知症の画像検査の一つであるMRIは脳の形態をみる検査であり、形態画像に分類される。図1には2つの症例のMRI画像を提示しているが、どちらがアルツハイマー病か。Bの症例の脳はAの症例と比べて萎縮が強い。特に海馬、海馬傍回の萎縮が強くみられる。このことから、Bの症例がアルツハイマー病であることが示唆される。実際、Bがアルツハイマー病と診断された症例の画像である。早期のアルツハイマー病では、内側側頭部（海馬を含む）が萎縮する。この内側側頭部（海馬を含む）の萎縮の程度を数値化できる画像処理・統計解析ソフトウェアとしてVSRAD（ブイエスラド・エーザイ）がある。健常者と比べてどの程度萎縮しているのか

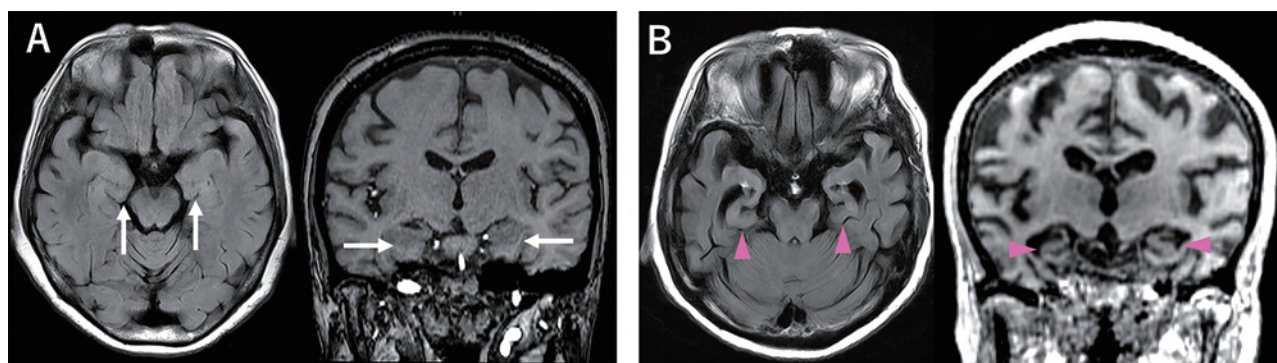


図1. A 健常者, B アルツハイマー病の症例の頭部 MRI

A では海馬や海馬傍回の萎縮がみられない (矢印)。一方, B では脳萎縮があり, 海馬や海馬傍回の萎縮が強く認められる (矢頭)。

を解析できる。同ソフトウェアでは以下のような流れで脳の MRI 画像が解析される。①解析対象となる灰白質の部位を抽出する。②被検者の脳の形態を標準脳に合わせ込む。③健常者と比べて萎縮が強い部位がカラーで表示され, 内側側頭部 (海馬を含む) の萎縮が数値化され, 表示される。このような画像統計解析手法を用いた評価が診断に有用である。

脳血流シンチグラフィ

認知症の画像検査の一つである脳血流シンチグラフィは脳の機能をみる検査であり, 機能画像に分類される⁷⁾。血流によって脳に運ばれ, 脳に取り込まれる放射性薬剤を注射する。脳に取り込まれた薬剤から出る放射線をガンマカメラで撮影する。血流の多い部位は取り込みが高く, 血流が少ない部位は取り込みが低く写る。脳血流シンチグラフィの評価においても画像統計解析の手法が用いられている。3D-SSP や SPM といったプログラムを用いて個々の症例の脳機能情報を標準脳に合うように変形して統計解析が行われる^{8,9)}。アルツハイマー病では頭頂葉, 後部帯状回・楔前部にて血流が低下する。レビー小体型認知症では頭頂葉, 後部帯状回・楔前部や後頭葉にて血流が低下する。画像処理・統計解析ソフトウェアである Z-Graph 解析 (AZE) では, 被検者の頭頂葉や後部帯状回・楔前部の血流低下が正常群と比べてどの程度であるのかが数値化, グラフ化できる (図2)。脳血流シンチグラフィにおいても画像統計解析手法を用いた評価は診断に有用とされ, 実臨床においてはその結果は参考にされている。

アミロイド PET

アルツハイマー病の患者の脳ではどのような変化が生じているのか。神経病理学的特徴としては, 大脳皮質における神経細胞の著しい脱落, アミロイド斑 (老人斑) と神経原線維変化 (タウ蛋白) の沈着がある。これらの脳内の変化は脳の形態萎縮よりも早く, 臨床症状の発現の10~20年前から既に始まっていることが最近の研究により分かっている¹⁰⁾。アミロイド β が集簇し形成されたプラークに対して高い親和性と特異性を有する PET 薬剤が開発されている。日本ではアミロイド PET 薬剤を院内製造する3つの自動合成装置が医療機器として承認され, F-18フルテメタモル (ビザミル静注: 日本メジフィジックス社) と F-18フロロベタピル (アミヴィッド静注: 富士フイルム富山化学) の2つの PET 薬剤が医薬品としての製造販売承認を取得しており, 今後の保険収載が期待される。アミロイド PET では, これまでは死後の剖検でしか確認できなかった脳内のアミロイド斑を非侵襲的に可視化できる。図3は F-18フルテメタモルを用いたアミロイド PET の画像である。判定基準は, 視覚評価にて脳の以下の5部位のうち1部位でも陽性であれば, 「陽性」とする。①前頭葉, ②後部帯状回・楔前部, ③外側側頭葉, ④頭頂葉, ⑤線条体の5部位である。図3の A と B のうち, どちらがアルツハイマー病の可能性が高いか。A の症例で脳への集積が高く, 陽性と判定され, B の症例では陰性と判定される。A の症例がアルツハイマー病の可能性が高い。この視覚評価を補助するソフトウェアも開発されている。画像処理・統計解析ソフトウェアである CortexID Suite (GEヘルスケア) を用いると, 脳の各部位への取り込みが正常データベー

スと比べてどの程度多いかを自動算出でき、より客観的な評価が可能となる（図4）。この図4の症例のように

薬剤の取り込みが多い場合に集積陽性と判定される。これはアミロイド β の脳内蓄積を反映し、アルツハイマー

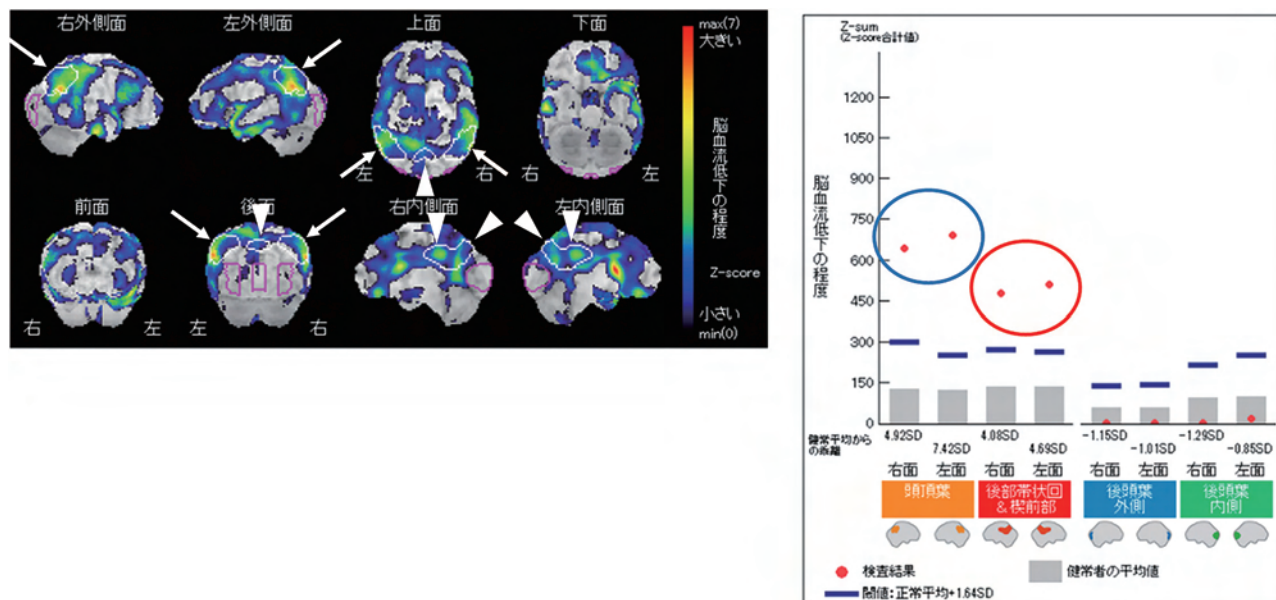


図2. Z-Graph（画像処理・統計解析ソフトウェア, AZE）

頭頂葉の血流低下を認める（矢印）。後部帯状回・楔前部の血流低下も認める（矢頭）。

頭頂葉（青丸）及び後部帯状回・楔前部（赤丸）の血流低下の程度が健常者の平均値とかけ離れていることが分かる。

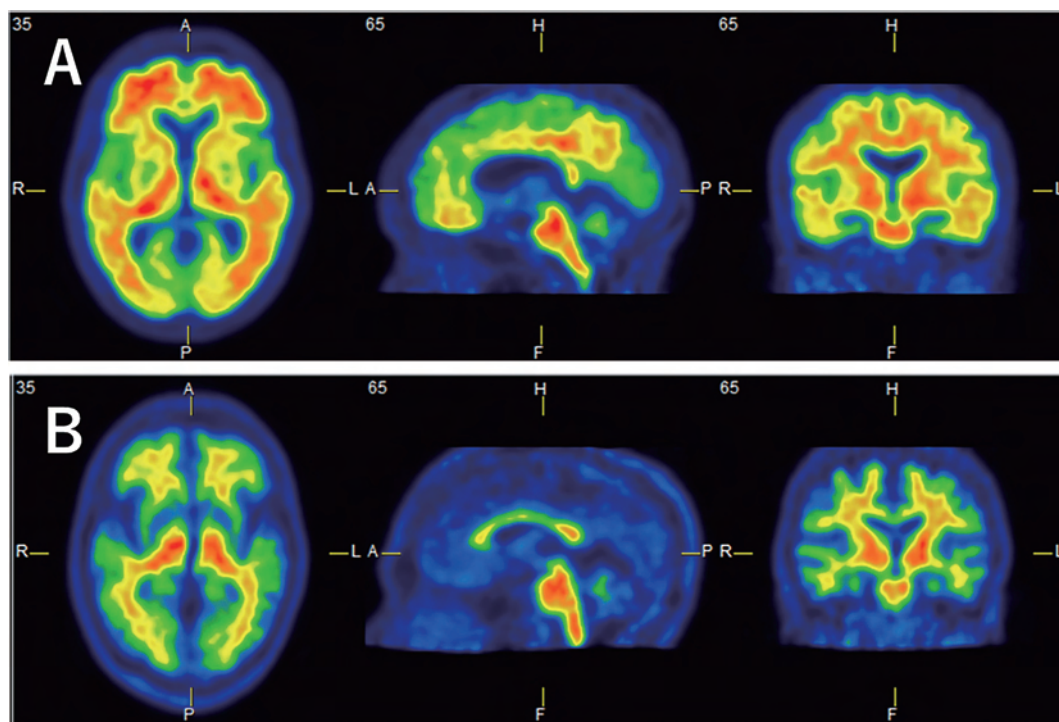


図3. A 集積陽性, B 集積陰性の症例のアミロイドPET

A では脳への集積が強く、集積陽性と判定され、アミロイド β 沈着が示唆される。アルツハイマー病を支持する所見である。

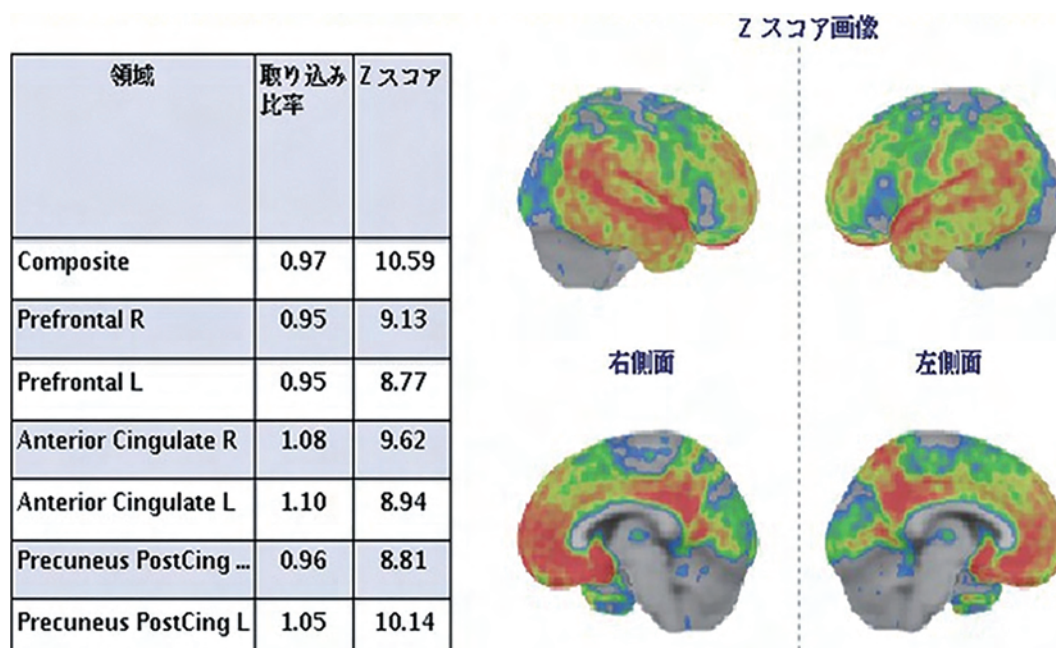


図4. CortexID Suite (画像処理・統計解析ソフトウェア, GEヘルスケア)
 脳の左右各部位への集積が数値化でき、それが正常データベースと比べてどの程度高いかが自動算出される。視覚評価の補助ツールとして用いられる。この症例では各部位への集積は非常に高い値となっている。

病を支持する所見である。しかし、これには注意点がある。健常者でも20から30%の陽性者が存在し、これは剖検脳の報告とも一致する¹¹⁾。また、健常者の陽性所見はアルツハイマー病発症の危険因子であるが、発症しない人もいる¹²⁻¹⁴⁾。

おわりに

認知症を画像検査のみで診断できるものでは当然ないが、有力な補助ツールとしての重要性が広く認められてきている。CT、MRIでは頭蓋内の器質的疾患の有無を確認でき、脳腫瘍や慢性硬膜下血腫、正常圧水頭症といった治療可能な疾患の有無、さらには大脳の萎縮、特にMRIでは海馬の萎縮をより詳細に評価することが可能である。I-123などの放射性同位元素を標識した化合物を用いた脳血流シンチグラフィでは脳の血流分布を画像化でき、さらに統計学的手法を用いて各症例のSPECT画像を定位脳座標系標準脳図譜上に変換し、正常データベースと比較することで血流低下部位を客観的かつより正確に描出できる。I-123 MIBGを用いた心筋シンチグラフィやI-123イオフルパンによるドパミントランスポーターシンチグラフィも神経伝達機能を画像化でき、認知

症の診断に寄与する。また、アミロイド β 沈着というアルツハイマー病の最早期のイベントを非侵襲的に検出できるアミロイドPETも一般的な検査になりつつある。これらの画像検査を行うことで認知症の診断精度の向上が図られている。このように画像診断の進歩によってアルツハイマー病の早期の診断や鑑別が徐々に可能になってきている。現在のところ根本治療薬はないが、症状を改善したり進行を遅らせたりする治療薬はあり、早い段階での診断、そして治療・介入の重要性は変わらない。

文 献

- 1) 内閣府：令和元年版高齢社会白書. 2019
- 2) 朝田隆：厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業「都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応」平成23年度～平成24年度総合研究報告書. 2013
- 3) Mendez, M. F., Cummings, J. L.: Dementia: A Clinical approach. 3rd ed., Butterworth/Heinemann, Philadelphia, 2003, pp.1-12
- 4) 認知症疾患診療ガイドライン作成委員会編：認知症疾患診療ガイドライン2017. 日本神経学会監修, 医

- 学書院, 2017
- 5) McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman B.T., *et al.* : The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease : recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.*, **7** : 263-269, 2011
- 6) Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., *et al.* : Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease : the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.*, **13**:614-629, 2014
- 7) 西村恒彦 : 最新脳 SPECT/PET の臨床. 3 版, メジカルビュー社, 東京, 2012, pp. 2-8
- 8) Friston K. J., Holmes A. P., Worsley K. J., Poline J. P., *et al.* : Statistical Parametric Maps in Functional Imaging, A General Linear Approach. *Human Brain Mapping.*, **2** : 189-210, 1995
- 9) Minoshima, S., Frey, K. A., Koeppe, R. A., Foster, N. L., *et al.* : A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med.*, **36** : 1238-1248, 1995
- 10) Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., *et al.* : Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease : recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.*, **7** : 280-292, 2011
- 11) Aizenstein, H. J., Nebes, R. D., Saxton, J. A., Price, J. C., *et al.* : Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol.*, **65** : 1509-1517, 2008
- 12) Morris, J. C., Roe, C. M., Grant, E. A., Head, D., *et al.* : Pittsburgh compound B imaging and prediction of progression from cognitive normality to symptomatic Alzheimer disease. *Arch Neurol.*, **66** : 1469-1475, 2009
- 13) 松田博史, 朝田隆 : 見て診て学ぶ認知症の画像診断. 2 版, 永井書店, 大阪, 2010, pp. 179-189
- 14) Jack, C. R. Jr., Lowe, V. J., Weigand, S. D., Wiste, H. J., *et al.* : Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease : implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain.*, **132**:1355-1365, 2009

Imaging examinations for dementia today

Yoichi Otomi

Department of Radiology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

In this article, we describe the various diagnostic imaging examinations currently used for evaluating dementia, with a focus on Alzheimer's disease. There are many diseases that cause dementia, and Alzheimer's disease is a typical disease, accounting for about 67.6% of dementia cases in patients ≥ 65 years old. Naturally, it is not possible to diagnose dementia based on an imaging examination alone, but the importance of such examinations as powerful auxiliary tools has been widely recognized. Computed tomography and magnetic resonance imaging can confirm the presence of intracranial diseases, such as brain tumors, chronic subdural hematoma, normal-pressure hydrocephalus and other treatable diseases, as well as cerebral atrophy. Brain perfusion scintigraphy using compounds labeled with a radioisotope, such as ^{123}I , can visualize the blood flow distribution in the brain. After the non-linear transformation to Talairach's standard brain coordinates, comparing it with a normal database, it is possible to objectively and accurately depict the site of blood flow reduction. Cardiac scintigraphy using ^{123}I -MIBG and dopamine transporter scintigraphy using ^{123}I -ioflupane can also visualize neurotransmitter functions and contribute to the diagnosis of dementia. Amyloid positron emission tomography, which can noninvasively detect the earliest event of Alzheimer's disease (amyloid β deposition) is also becoming a common imaging examination. With these imaging examinations, the accuracy of diagnosing dementia is improving. Thus, the early diagnosis and differentiation of Alzheimer's disease are gradually becoming possible thanks to advances in diagnostic imaging. There is currently no fundamental treatment for Alzheimer's disease, but treatments are available that improve the symptoms or slow progression, so the early diagnosis and treatment/intervention remains important.

Key words : Alzheimer's disease, dementia, amyloid PET